

English Abstract from Derwent for SU930902  
(c)2003 THOMSON DERWENT

ACCESSION NUMBER: 1983-48633K  
TITLE: Prepn. of thieno-indole derivs - by condensation of  
phenyl-hydrazine with methyl-carbethoxy-hydroxy-thiophene in  
acetic acid, used as intermediates.  
INVENTOR(S): GRINEV, A N; LOMANOVA, E V; TROFIMKIN, Y U I  
PATENT ASSIGNEE(S): ORDZHONIKIDZE CHEM-PHARM  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG
-----					
SU----	930902	B	19821015 (198320)	RU	3
PRIORITY APPLN. INFO: 1980SU-3220489 19801218					
AB	SU	930902	B	UPAB: 19930925	

Thieno-(3,2-b)- indolopyridine, thieno(3,2-b)-indolo (1,2,3-el)  
(1,5)-diazepine-7-(8H)-one, thieno-3,2-b-indolo-1,2,3-depyridazine-6-(7H)-one,  
have formula (I) (where X is -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>- or NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-). These cpds.  
described as new, are biologically active and can be used in other biologically  
active cpds. syntheses.

The new cpds. (I) are crystalline, weakly sol. in alcohol, sol. in DMF, DMSO  
and dioxan, stable in air substances. Their prepn. is based on Fisher reaction  
and involves condensation of a phenylhydrazine with 2-methyl-3-carboethoxy-  
4-hydroxythiophene in acetic acid at 70-100 deg. C, with or without an acidic  
catalyst.

BEST AVAILABLE COPY



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 930902

(61) Дополнительное к авт. свид-ву -

(22) Заявлено 18.12.80 (21) 3220489/23-04

с присоединением заявки № -

(23) Приоритет -

Опубликовано 15.10.82. Бюллетень № 38

Дата опубликования описания 19.11.82

(51) М. Кл. 3

С 07 D 495/14

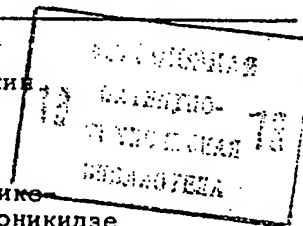
(53) УДК 547.892  
(088.81)

(72) Авторы  
изобретения

А.Н.Гринев, Е.В.Ломанова и Ю.И.Трофимкин

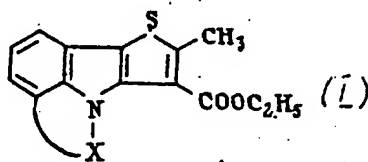
(71) Заявитель

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. Серго Орджоникидзе



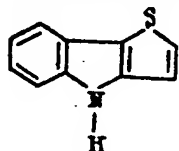
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНО [3,2-б] ИНДОЛА

Изобретение относится к новым  
гетероциклическим системам, произ-  
водным тиено [3,2-б]индола: тиено-  
[3,2-б]индолопиридину, тиено [3,2-б]-  
индоло [1,2,3-e1] (1,5)дизаепин-7-  
-(8H)-ону, тиено 3,2-б индоло-  
1,2,3-de пиридазин-6-(7H)-ону общей  
формулы

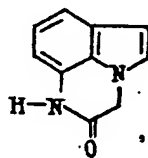


где X - группа формулы  $-(CH_2)_3-$ ,  
 $-NHC(=O)-CH_2-$  или  $-NH-C(=O)-(CH_2)_2-$

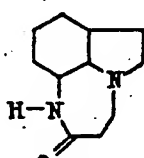
В литературе описаны системы типа  
А [1], В [2], С [3], имеющие следующие  
структурные формулы соответственно:



(А)



(В)



(С)

Гетероциклические системы, подоб-  
ные системам в соответствии с данным  
изобретением, в литературе не опи-  
саны.

Новизна рассматриваемых систем  
состоит в том, что тиено [3,2-б]индоль-  
ный цикл в положениях 4 и 8 сконден-  
сирован с группировками  $-(CH_2)_3-$ ,  
10  $-CH_2CONH-$  и  $-(CH_2)_2-CONH-$ , что можно  
рассматривать как новое сочетание  
известных типов связей С-С и С-N.

Структура соединений общей форму-  
лы (I) подтверждена элементарным ана-  
лизом и спектральными характеристи-  
ками.

Соединения общей формулы (I) пред-  
ставляют собой кристаллические веще-  
ства, трудно растворимые в спирте, ра-  
створимые в диметилформамиде, димет-  
тилсульфоксиде и диоксане, устойчи-  
вые на воздухе, с т.пл. от 109 до  
293°C (в зависимости от значения X).

Соединения с общей формулой (I)  
включают в качестве фрагментов цик-  
лы индола и бензодиазепина.

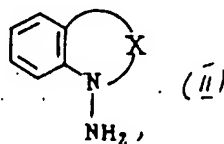
Учитывая противовоспалительную и  
гипотензивную активность некоторых  
производных индола [4], снотворные  
и транквилизирующие свойства произ-  
водных бензодиазепина [4], а также

наличие биологической активности у производных индолдиазепина [3], можно предположить, что описываемые соединения, включающие указанные остатки в виде фрагмента, также могут представлять интерес как потенциально биологически активные соединения.

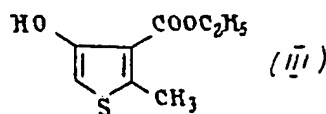
Кроме того, наличие таких функциональных групп, как  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCO}$ , в молекуле данных соединений позволяет предположить возможность использования соединений общей формулы (I) в качестве полупродуктов для синтеза различных биологически активных веществ.

Способ получения производных тиено[3,2-b]индола общей формулы (I) основан на известной в химии индола реакции Фишера - взаимодействии арилгидразина с соответствующими кетонами [5].

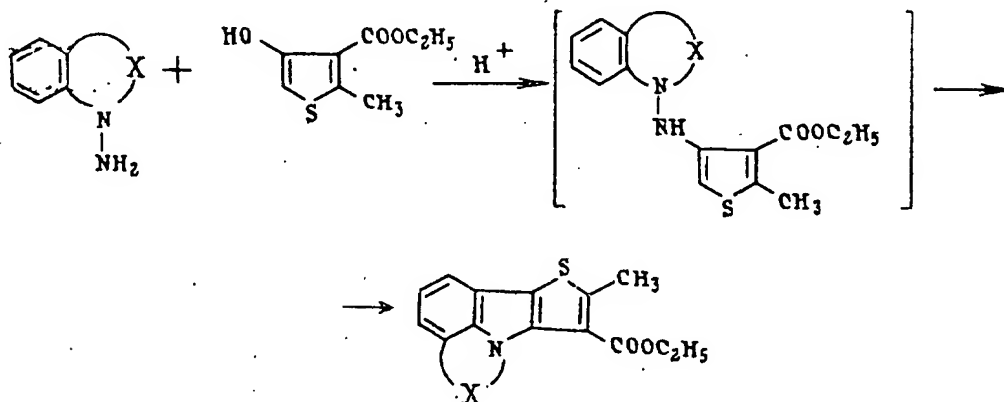
Соединения общей формулы (I) получают конденсацией фенолгидразина общей формулы



где X имеет указанные значения, с 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофеном



в среде уксусной кислоты при 70-100°C. Схема процесса:



Процесс можно проводить как в присутствии кислого катализатора, так и без него.

В качестве кислого катализатора используют обычно концентрированную соляную кислоту, п-толуолсульфокислоту, муравьиную кислоту.

**Пример 1.** Получение 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индола.

К суспензии 7,4 г (0,04 моль) 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофена в 75 мл 50%-ного раствора уксусной кислоты добавляют при перемешивании 7,5 г (0,05 моль) 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Получают 9 г (30%) 2-метил-3-карбэтокси-4,4-триметилентиено[3,2-b]индола в виде кристаллов желтого цвета, растворимых при нагревании в спирте, диоксане, уксусной кислоте, т.пл. 107-109°C (из метанола), моль.вес. 299, 397.

Найдено, %: С 68,43; Н 5,66; N 4,81; S 10,60.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ .

Вычислено, %: С 68,20; Н 5,72; N 4,68; S 10,71.

ИК-спектр ( $\nu$ ),  $\text{см}^{-1}$ : 790 (тиофеновый цикл), 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  нм ( $\lg \epsilon$ ): 220 (4,4249 плечо), 240 (4,5611), 260 (3,9031), 315 (4,0334).

Получение исходного 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

К суспензии 32,4 г (0,2 моль) 1-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 300 мл метилового спирта и 103,6 г (1,6 моль) цинковой пыли при 10°C и энергичном перемешивании прикапывают 100 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу выдерживают при 10°C в течение 2-3 ч и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Избыток цинка отфильтровывают, от фильтрата полностью отгоняют метиловый спирт.

К оставшемуся раствору после охлаждения прибавляют концентрированный раствор едкого натра до сильнощелочной реакции (рН 10-12), экстрагируют

BEST AVAILABLE COPY

эфиром. Экстракт высушивают над едким натром. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

Т. кип. 120-125°C/5 мм рт.ст.

Выход 21,6 г (72,9%).

Пр и м е р 2. Получение 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индола-1,2,3-de]пиридазин-6(7H)-она.

К суспензии 3,5 г (0,02 моль)

1,нитрозо-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в 35 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании небольшими порциями добавляют 6,5 г (0,1 моль) цинковой пыли при температуре не выше 25°C. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 5-10 мл уксусной кислоты. К объединенному фильтрату (раствор 1-амино-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в уксусной кислоте) добавляют 3,7 г (0,02 моль) 2-метил-3-карбэтоксидифенила и 2 мл (0,02 моль) концентрированной соляной кислоты. Нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч. Охлаждают льдом, разбавляют водой до помутнения, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод.

Получают 2,4 г (38%) 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индола-1,2,3-de]пиридазин-6(7H)-она в виде кристаллов оранжевого цвета, трудно растворимых в спирте, растворимых при нагревании в диоксане, диметилформамиде и диметилсульфоксиде, т. пл. 291-293°C (из диоксана), мол.вес. 314,37.

Найдено, %: С 60,92; Н 4,47; N 8,91; S 9,87.

$C_{16}H_{14}N_2O_3S$ .

Вычислено, %: С 61,13; Н 4,49; N 8,91; S 10,20.

ИК-спектр ( $\nu$ ),  $cm^{-1}$ : 800 (тиофеновый цикл) 1680, 1710 (C=O).

УФ-спектр,  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ): 225 (4,4829), 400 (4,3424), 420 (4,2601).

Пр и м е р 3. Получение 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индола-1,2,3-el](1,5)дiazепин-7(8H)-она.

К суспензии 19 г (0,1 моль) 1-нитрозо-4-кетобензодиазепина (1,5) в 185 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании небольшими порциями добавляют 26 г (0,4 моль) цинковой пыли при температуре не выше 25°C. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 20 мл уксусной кислоты. К объединенному фильтрату [раствор 1-амино-4-кетобензодиазепина (1,5) в уксусной кислоте] добавляют 18,62 г (0,1 моль) 2-метил-3-карбэтоксидифенила

и 11,7 мл (0,1 моль) концентрированной соляной кислоты. Нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч. Охлаждают льдом, разбавляют водой до помутнения. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод.

Получают 5 г (15%) 2-метил-3-карбэтокситиено[3,2-b]индола-1,2,3-el](1,5) diaзепин-7(8H)-она в виде кристаллов бежевого цвета, трудно растворимых в спирте, растворимых при нагревании в диоксане, диметилформамиде и диметилсульфоксиде, т.пл. 222-224°C (из диоксана), мол.вес.328, 393.

Найдено, %: С 62,43; Н 5,33; N 8,40; S 9,87.

$C_{17}H_{16}N_2O_3S$ .

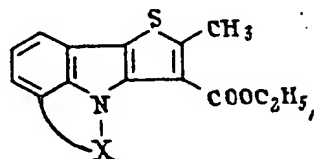
Вычислено, %: С 62,18; Н 4,91; N 8,53; S 9,76.

ИК-спектр ( $\nu$ ),  $cm^{-1}$ : 785 (тиофеновый цикл) 1660, 1690 (C=O).

УФ-спектр,  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ): 200 (4,1461), 225 (4,5315), 250 (4,3424), 310 (4,0569).

#### Формула изобретения

Производные тиено[3,2-b]индола общей формулы



где X - остаток формул  $-(CH_2)_3-$ ;  $-NH-C(=O)-CH_2-$ ;  $-NH-C(=O)-(CH_2)_2-$ .

#### Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе  
1. E.Benâry, A.Baravian "Synthese von Oxythiophen-Derivaten aus Amino-crotonsäureestern", Ber. 1915, 48, S 593-604.

2. Гринев А.Н., Трофимкин Ю.И., Ломанова Е.В., Андреева Н.И., Машковский М.Д. Синтез и биологическая активность производных пирроло-[1,2,3-de]хиноксалина. - Хим.фарм.ж., 1973, № 7, с. 80-84.

3. Патент США № 3824230, кл. 260-329, 3 т, опублик. 16.07.74.

4. Машковский М.Д., Лекарственные средства. М., Медицина, 1977, т. 1, с. 180, 413, 34, 75-78.

5. Суворов Н.Н., Мамаев М.П., Родионов В.М. Синтез производных индола из арилгидразонов. Сб. "Реакции и методы исследования органических соединений", М., Госхимиздат. т. 9, 1959, с. 154.